

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 12 月 19 日 (19.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/100381 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 9/20, 47/26, 47/30, 47/32, 47/36, 47/38
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/05355
- (22) 国際出願日: 2002 年 5 月 31 日 (31.05.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2001-172528 2001 年 6 月 7 日 (07.06.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府 大阪市中央区 道修町 3 丁目 2 番 10 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石橋 隆 (ISHIBASHI, Takashi) [JP/JP]; 〒591-8025 大阪府 堺市
- (74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都 港区 虎ノ門 1 丁目 22 番 12 号 SVAXTSビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: FUNCTIONAL GRAIN-CONTAINING PREPARATIONS QUICKLY DISINTEGRATED IN THE ORAL CAVITY

(54) 発明の名称: 機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤

(57) Abstract: A process for producing a functional grain-containing preparation quickly disintegrated in the oral cavity characterized by comprising filling in a mold an aqueous dispersion containing (a) a dispersant showing a dispersion maintaining ratio of about 75% or above and a viscosity of about 100 mPa · s or less at 25 °C in case of being contained homogeneously in water at a concentration of 1% by weight, (b) water-soluble saccharides and (c) the functional grains and then eliminating water; and functional grain-containing preparations quickly disintegrated in the oral cavity characterized by containing (a) a dispersant showing a dispersion maintaining ratio of about 75% or above and a viscosity of about 100 mPa · s or less at 25 °C in case of being contained homogeneously in water at a concentration of 1% by weight, (b) water-soluble saccharides and (c) the functional grains

(57) 要約:

本発明は、(a) 1 重量%で水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が約75%以上かつ粘度が約100 mPa · s 以下である分散剤、(b) 水溶性糖類及び(c) 機能性粒子を含有する水分散液を鋳型に充填し; 水を除去することを特徴とする、機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤の製法、および(a) 1 重量%で水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が75%以上かつ粘度が100 mPa · s 以下である分散剤、(b) 水溶性糖類及び(c) 機能性粒子を含有する機能性粒子口腔内速崩壊性製剤を提供するものである。



添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤

5 技術分野

本発明は、機能性粒子を含有する口腔内速崩壊性製剤及びその製法に関し、さらにくわしくは、圧縮成形により機能性粒子の損傷を受けることがなく、製剤間での機能性粒子の含有量のばらつきがなく、服用感もよく、雑菌が繁殖しにくく、乾燥工程も容易である機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤及びその製造方法に関する。

背景技術

経口投与用の固形製剤としては、従来、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの剤型の製剤が用いられている。しかしこれらの剤型の製剤には、乳児、高齢者、重症患者にとっては、小さすぎて取り扱いにくい、嚥下が困難である等という問題があるため、これらの問題の少ない製剤、例えば口腔内速崩壊性製剤も各種開発されつつある。

一方、治療効果の改善、患者のコンプライアンスの向上などを目的として、製剤からの薬物放出速度の制御、製剤に含まれる薬物の味のマスキングなど種々の機能を付与された製剤が研究され、臨床の場においても使用されている。

そこで、このような機能を有すると共に、従来の経口投与用製剤に比べて、乳児、高齢者、重症患者にとっても適度な大きさを有し、取り扱いやすく、しかも嚥下も容易であるといった服用性の改善された製剤の開発のため、前述したような機能を有する粒子（機能性粒子）を口腔内速崩壊性製剤中に組み込んだ製剤を開発することが提案されている。

口腔内速崩壊性製剤の製法についてみると、このような製剤の製法は、例えば特表平 7 - 5 0 3 2 3 7 号、特開平 5 - 2 7 1 0 5 4 号、特開平 8 - 2 9 1 0 5 1 号などに記載されている。

特表平 7 - 5 0 3 2 3 7 号には、薬物を融解性結合剤と共に圧縮成形し、得ら

れた錠剤中の結合剤を融解、凝固させることにより、圧縮するのが困難な薬物を含有し、柔らかくて噛み砕くことができ、そして急速に崩壊する多孔性の錠剤を得ることが記載されている。

特開平 5-271054 号には、薬物、糖類、及び糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物を打錠することによって、適度な強度と口腔内での速い溶解性及び崩壊性を有する口腔内溶解型錠剤を得ることが記載されている。

特開平 8-291051 号には、薬物、水溶性結合剤及び水溶性賦形剤を含む乾燥状態の錠剤材料を低圧力で加圧成形する打錠工程；前記工程で成形された錠剤に吸湿させるための加湿工程、及び加湿された錠剤を乾燥させる乾燥工程からなる速溶解性錠剤の製造方法が記載されている。

しかし、これらの方法はいずれも、圧縮成形の工程を含むため、これらの方法を用いて機能性粒子を含む口腔内速崩壊性製剤を製造しようとする、圧縮により機能性粒子が損傷を受けるため、機能性粒子の機能を維持した製剤を得ることができない。

一方、上記のような圧縮成形の工程を含まない、口腔内で急速に崩壊する製剤を製造する方法は、例えば特開昭 53-44619 号、WO 93/12769、特表平 9-502622 号、特開平 11-116466 号などに記載されており、これらの方法では、薬物と、水溶性天然高分子物質（ゼラチン、寒天、キサンタンガム、グアガム、デキストリンなど）、糖類などを含む溶液又は分散液を鋳型に充填し、乾燥させて口腔内で急速に崩壊する製剤を製造している。

しかしこれらの方法により得られた製剤は天然高分子物質を用いているため、雑菌が繁殖しやすく、また高分子物質が水に溶解した場合には粘度が高く、口腔内での曳糸性があるため、服用感が悪い。

更に、これらの方法で機能性粒子を含む製剤を製造しようとする、製造工程において分散液中で機能性粒子が沈降又は浮揚してしまうため、得られる製剤間で機能性粒子の含有量がばらついたり、また同一製剤中でも機能性粒子の分布が偏った不均一な製剤が得られるという問題もある。

また、特開平 11-116464 号には、薬物、水に対する溶解度が 30 g/100 g 以下である糖類、及び水に対する溶解度が 30 g/100 g 以上である

糖類とを水に混合して得た水系懸濁物であるクリーム状組成物から常温での通風乾燥等により水分を除去して迅速溶解性固形製剤を得ることが記載されている。この方法では、圧縮成形も天然高分子も使用していないが、乾燥に時間がかかる上に、懸濁物を攪拌抵抗の大きいクリーム状組成物とするため、この方法により機能性粒子を含む製剤を製造しようとする、機能性粒子を均一に分散させるのは困難である。

発明の開示

そこでこれらの問題を解決し、圧縮成形により機能性粒子の損傷を受けることがなく、製剤間での機能性粒子の含有量のばらつきがなく、服用感もよく、雑菌が繁殖しにくく、乾燥工程も容易である機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤及びその製造方法を開発すべく鋭意研究を行なった結果、水に均一に含有させた場合に高分散維持率及び低粘度を生じる分散剤、水溶性糖類、及び機能性粒子を含有する水分散液を用いて機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤を製造すると、上記のような問題が解消されることを発見して、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は（a）1重量％で水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が約75％以上かつ粘度が約100mPa・s以下である分散剤、（b）水溶性糖類及び（c）機能性粒子を含有する水分散液を鋳型に充填し；水を除去することを特徴とする、機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤の製法に関する。

また、本発明は（a）1重量％で水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が75％以上かつ粘度が100mPa・s以下である分散剤、（b）水溶性糖類及び（c）機能性粒子を含有する機能性粒子口腔内速崩壊性製剤に関する。

さらに、本発明は（a）1重量％で水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が75％以上かつ粘度が100mPa・s以下である分散剤、（b）水溶性糖類及び（c）機能性粒子を含有する水分散液を鋳型に充填し、水を除去することによって得られる、機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤に関する。

図面の簡単な説明

図 1 は、実施例 4 (1) で得られた被覆微粒子及び実施例 4 (2) で得られた本発明の口腔内速崩壊性錠からの塩酸ジルチアゼムの溶出特性を示す。

図 2 は、実施例 6 (1) で得られた被覆微粒子及び実施例 6 (2) で得られた本発明の口腔内速崩壊性錠からの塩酸ジルチアゼムの溶出特性を示す。

5 図 3 は、実施例 6 (2) で得られた本発明の口腔内速崩壊性錠の保存安定性を示す。

図 4 は、実施例 7 (1) で得られた被覆微粒子、ならびに実施例 7 (2) 及び実施例 8 で得られた本発明の口腔内速崩壊性錠からの塩酸ジルチアゼムの溶出特性を示す。

10 図 5 は、実施例 9 (1) で得られた被覆微粒子、ならびに実施例 9 (2) 及び実施例 10 で得られた本発明の口腔内速崩壊性錠からのアセトアミノフェンの溶出特性を示す。

図 6 は、実施例 17 (1) で得られた被覆微粒子及び実施例 17 (2) で得られた本発明の口腔内速崩壊性錠からのエカベトナトリウムの溶出特性を示す。

15 図 7 は、実施例 18 (1) で得られた被覆微粒子及び実施例 18 (2) で得られた本発明の口腔内速崩壊性錠からの塩酸ジルチアゼムの溶出特性を示す。

図 8 は、実施例 18 (1) で得られた被覆微粒子及び実施例 19 (2) で得られた本発明の口腔内速崩壊性錠からの塩酸ジルチアゼムの溶出特性を示す。

20 発明を実施するための最良の形態

本発明の方法によって得られる機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤は、以下のような特徴を有する。

1. その製造工程において圧縮成形が含まれないため、含有される機能性粒子の機能が損われずに保持されている。

25 2. 1 重量% で水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が約 75% 以上であるという高い分散維持率を示す分散剤を用いているため、少量の分散剤を用いるだけで、機能性粒子の比重、撥水性等によらず、鑄型に充填する際や、充填後水を除去する際においても水分散液中で機能性粒子の分散状態が良好に維持され、各製剤間で機能性粒子の含量にばらつきがなく、また、1 製剤中

においても機能性粒子が均一に分布した製剤が得られる。更に、高い分散維持率を有する分散剤を用いているため、分散剤の使用量も少なくてすむ。

3. 1重量%で水に均一に含有させた場合、25℃における粘度が約100 mPa・s 以下であるという低粘度を示す分散剤を用いているため、水分散液の攪拌抵抗が低く、均一化しやすいと共に口腔内で崩壊後も曳糸性がなく、製造した製剤の服用感が良好である。

4. 多量の天然高分子物質を含まないため、雑菌が繁殖し難い。

本発明の方法で製造される機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤に含有させる機能性粒子とは、単に薬物を含有しているだけではなく、含有している薬物の放出の制御（徐放性、胃溶性、腸溶性、大腸ターゲッティング等）、薬物自体の味のマスキング、遮光、保湿などを目的として、被覆、マイクロスフェア化、マトリックス化などの処置を施している、所望の薬物を含有している任意の粒子のことをいい、製造中、水分散液中で溶解しないものであれば、特に制限されるものではない。

このような機能性粒子の粒子径は、特に制限されないが、服用の際、口腔内での崩壊後にもザラつき感がないという点で、平均粒子径約45～250 μm のものが好ましい。特に平均粒子径50～200 μm、粒子径250 μm 以上の機能性粒子の割合が機能性粒子全量の10%以下のものを好ましく使用することができる。

機能性粒子の具体例としては、薬物を含有する芯粒子の周囲に上記のような目的のために被覆層を設けた被覆粒子、水不溶性物質中に薬物を封入したマイクロスフェアもしくはマトリックス粒子などを挙げることができる。本発明の方法により機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤に含有させる機能性粒子及びその製造方法については、後で詳細に記載する。

本発明の方法で使用し得る分散剤は、1重量%で水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が約75%以上かつ粘度が約100 mPa・s 以下である分散剤である。

本発明の方法における分散維持率とは、1重量%の分散剤を均一に含有させた液体に、ニフェジピン粒子（平均粒子径50～100 μm、25℃での水に対す

る溶解度 1 mg/ml 以下) を均一に分散させて 5 時間静置した場合に、完全に分散状態が維持された場合に比べてどの程度の分散状態を維持できるかを表した値をいう。具体的には、1 重量%の分散剤を均一に含有させた液体 99 重量部に、ニフェジピン粒子 1 重量部を均一に分散させ、得られた分散液 50 ml をネスラー管 (内径: 22 mm) に注ぎ、5 時間静置する (25℃)。静置後、液の上下中央部より分散液 1 ml 採取し、ニフェジピン粒子濃度を測定する。分散液の理論粒子濃度 (すなわち、粒子量/分散液量) を 100 とした場合の静置後の分散液中央部粒子濃度の割合 (%) を分散維持率とする。

本発明の方法で使用し得る分散剤を 1 重量%で水に均一に含有させた場合の分散維持率は、上記測定条件で約 75%以上、好ましくは約 90%以上である。

また本発明の方法で使用し得る分散剤を 1 重量%で水に均一に含有させた場合の B 型粘度計により測定した粘度 (25℃) は、約 100 mPa·s 以下、好ましくは約 50 mPa·s 以下である。

本発明の方法においては、上記のような分散維持率及び粘度を有する分散剤であればいかなる分散剤も使用することができる。

かかる分散剤としては、水不溶性物質の微粒子と水溶性物質とからなる複合体をあげることができ、とりわけ、水不溶性物質の微粒子及び水溶性物質を含む水分散液を乾燥処理することにより得られる複合体があげられる。

水不溶性物質としては、水不溶性の繊維性物質をあげることができ、とりわけ、微結晶セルロースをあげることができる。水不溶性物質の微粒子としては、平均粒子径が 30 μm 以下であるものが好ましく、特に好ましくは 15 μm 以下、最も好ましくは 10 μm 以下のものである。

水溶性物質としては、例えば、ローカストビーンガム、グアーガム、タマリンドガム、クインスシードガム、カラヤガム、アラビアガム、トラガントガム、ガッティーガム、アラビノガラクトン、寒天、カラギーナン、アルギン酸及びその塩、ファーセララン、ペクチン、マルメロ、キサンタンガム、カードラン、ブルラン、デキストラン、ジェランガム、ゼラチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム等の水溶性デンプン誘導体、

澱粉加水分解物、デキストリン類、ブドウ糖、フルクトース、キシロース、ソル
ボース、蔗糖、乳糖、マルトース、異性化糖、カップリングシュガー、パラチ
ノース、ネオシュガー、還元澱粉糖化飴、ラクツロース、ポリデキストロース、
フラクトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、キシリトール、マンニトール、マルチ
5 トール及びソルビトールからなどがあげられる。なかでも、カルボキシメチルセル
ロースナトリウム、カラヤガム、キサントガム、デキストリンが好ましい。

分散剤の具体例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウムでコーティ
ングされた微結晶セルロース（例えば、アビセルRC591NF、アビセルCL
611、いずれも旭化成製）、カラヤガム及びデキストリンでコーティングされ
10 た微結晶セルロース（例えば、アビセルRC-N81、旭化成製）、キサント
ガム及びデキストリンでコーティングされた微結晶セルロース（アビセルRC-
N30、旭化成製）、特開平7-70365、特開平7-102113、特開平
7-173332、特開平7-268129、特開平8-151481、特開平
9-3243記載の微結晶セルロース及び水溶性物質からなる組成物などがあげ
15 られる。なかでも、カルボキシメチルセルロースナトリウムでコーティングされ
た微結晶セルロースが最も好ましい。

本発明の方法においては、上記のような分散剤、機能性粒子に加えて水溶性糖
類を水分散液に含有させるが、糖類を含有させることによって、得られる製剤が
必要な硬度を有するとともに、口腔内での速やかな崩壊が可能となる、更に、口
20 腔内で崩壊後曳糸性がないなどの効果が得られる。

本発明の方法において水溶性糖類としては、水に対する溶解度が25℃で5%
以上である糖類を用いることができ、かかる水溶性糖類を単独又は組合わせて使
用することができる。具体的にはグルコース、フルクトース、蔗糖、乳糖、マル
トース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、トレハロース及びエリス
25 リトールから選ばれる1種または2種以上を使用することができ、なかでも乳糖、
マルトース、マンニトール、エリスリトールから選ばれる1種または2種以上を
好ましく使用することができる。2種以上の糖を組合わせて用いる場合の好まし
い組み合わせは、乳糖とマンニトールの組み合わせ、マンニトールとエリスリ
トールの組み合わせ、乳糖とエリスリトールの組み合わせ、及びマンニトールと

マルトースの組み合わせである。

本発明の方法においては上記の機能性粒子、分散剤、及び水溶性糖類に加えて所望により添加剤を用いることができる。このような添加剤としては、製造される製剤の服用性、硬度、崩壊時間に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されず任意のものを使用することができる。具体的には、アスパルテーム、サッカリンナトリウム、サッカリン、ステビア、グリチルリチン、アセスルファムカリウムなどの甘味料；クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などの酸味料；メントール、ハッカ油、ペパーミント、オレンジ、レモンライム、レモン、イチゴなどの香料；カラメル、アナトー抽出色素、 β -カロチン、ビートレッドなどの着色料を挙げることができる。

本発明の方法により機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤を製造するには、まず機能性粒子、水溶性糖類、分散剤を水に加えて、水分散液を調製する。配合する機能性粒子、水溶性糖類、分散剤の配合比、配合量は、機能性粒子に含有させる薬物の種類、製造する機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤の用途などに応じて適宜決定することができるが、水分散液の総重量に対して、水分散液中の分散剤の含量は、好ましくは0.05～2.0重量%、より好ましくは0.1～0.8重量%である。水溶性糖類の配合量は、分散剤1重量部に対して30～1000重量部、好ましくは30～500重量部、より好ましくは約50～400重量部であり、機能性粒子の配合量は、分散剤1重量部に対して1～500重量部、好ましくは約10～200重量部である。最終的に均一な水分散液が得られるのであれば、添加の順序は特に限定されない。好ましくは、水に分散剤を分散させたのち、機能性粒子、水溶性糖類を加える。水への添加は、攪拌下に行うことが好ましい。攪拌方法としては、マグネチックスターラー、プロペラ攪拌、ホモミキサー、ホモジナイザーなどを用いることができる。水分散液において水溶性糖類は、完全に溶解していない方が好ましいが、完全に溶解していてもよい。

次に調製した水分散液を鋳型に充填する。使用し得る鋳型は、鋳型としての機能を有するものであれば任意のものを使用することができ、例えば金属製、樹脂フィルム製などのものを使用することができる。好ましくは、PTP包装に用いられるような、錠剤を格納するための多数のくぼみを有する樹脂フィルムシート

を使用することができる。鋳型として上記のようなPTP包装用の錠剤を格納するための多数のくぼみを有する樹脂フィルムシートを用いる場合、水分散液の充填後、乾燥などにより水分を除去し、次にPTP包装用のカバーシートを付着させることによって、そのまま製品形態とすることができる。樹脂フィルムシートとしては、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデンなどのシートを使用することができる。鋳型の形状は、特に制限されず、所望の大きさの形状を有するもの、例えば、直径5～20mm、高さ2～10mmの円筒形の窪みなどを有するものを挙げることができる。このような鋳型を上記で調製した水分散液で充填し、次に水分散液から水を除去する。水を除去する方法としては、水分散液に含まれる各成分に影響を及ぼさない方法であれば任意の方法を用いることができるが、例えば自然乾燥、通風乾燥、減圧乾燥、凍結乾燥などの乾燥方法を挙げることができる。好ましくは、凍結乾燥である。凍結乾燥は、常法に従い、鋳型に充填した水分散液を凍結させ、これを減圧下に置いて水分を昇華させればよく、既知の凍結乾燥機を用いて容易に実施可能である。

上記のような方法により調製された本発明の機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤は、(a) 1重量%を水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が約75%以上かつ粘度が約100mPa・s以下である分散剤、(b) 水溶性糖類及び(c) 前記機能性粒子を含有する。本製剤においては、分散剤の含量が、約0.07～4重量%、好ましくは約0.07～2.8重量%、より好ましくは約0.14～1.12重量%である。水溶性糖類の配合量は、分散剤1重量部に対して30～1000重量部、好ましくは30～500重量部、より好ましくは約50～400重量部であり、機能性粒子の配合量は、分散剤1重量部に対して1～500重量部、好ましくは約10～200重量部である。

また本製剤の硬度は、10N以上、好ましくは約19.6N以上、より好ましくは約29.4N以上である(タブレットテスター(モデル6D、フロイント産業製)により硬度を測定する場合)。また本製剤の第十三改正日本薬局方崩壊試験(試験液:水)による崩壊時間は、好ましくは約60秒以下、より好ましくは約30秒以下であり、口腔内崩壊時間は、好ましくは約60秒以下、より好ましくは約30秒以下、最も好ましくは約20秒以下である。

本発明の方法において機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤に含有させる機能性粒子については上記で定義したとおりであるが、以下に詳細に説明する。機能性粒子には、経口投与可能な薬物であれば任意の薬物を含有させることができ、その種類は特に限定されない。以下に含有可能な薬物の例を挙げる。

- 5 (1) 解熱鎮痛消炎剤（例えば、インドメタシン、アセチルサリチル酸、ジクロフェナックナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアンチピリン、アセトアミノフェノン、ベンザダック、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サザピリン、エトドラクなど）；
- 10 (2) ステロイド系抗炎症剤（例えば、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリウムシノロンなど）；
- (3) 抗潰瘍剤（例えば、エカベトナトリウム、エンプロスチル、スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテート、オ
- 15 メプラゾール、ランソプラゾールなど）；
- (4) 冠血管拡張剤（ニフェジピン、硝酸イソソルビド、塩酸ジルチアゼム、トラピジル、ジピリダモール、塩酸ジラゼプ、ベラパミル、ニカルジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパミルなど）；
- (5) 末梢血管拡張剤（例えば、酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネバジ
- 20 ド、シ克蘭デレート、シンナリジン、ベントキシフィリンなど）；
- (6) 抗生物質（例えば、アンピシリン、アモキシリン、セファレキシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンピシリン、塩酸ミノサイクリン、クロラルフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、セフトジジム、セフロキシムナトリウム、アスポキシシリン、リチベネムアコキシル水和物など）；
- 25 (7) 合成抗菌剤（例えば、ナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムなど）；
- (8) 抗ウイルス剤（例えば、アシクロビル、ガンシクロビルなど）；
- (9) 鎮けい剤（例えば、臭化プロバンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキサビ

ウム、臭化チメピジウム、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロピウム、N-メチルスコポラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタトロピンなど);

(10) 鎮咳剤 (例えば、ヒベンズ酸チペピジン、塩酸メチルエフェドリン、リン酸コデイン、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジモルファン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベン、リン酸ベンプロペリン、塩酸エブラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸ペントキシベリン、クエン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニルなど);

(11) 去たん剤 (例えば、塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステインなど);

(12) 気管支拡張剤 (例えば、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキノール、ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルブレナリン、フマル酸ホルモテロール、硫酸オルシブレナリン、塩酸ビルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミンなど);

(13) 強心剤 (例えば、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルパミン、デノパミン、カフェイン、ジゴキシン、ジギトキシン、ユビデカレノンなど);

(14) 利尿剤 (例えば、フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、メチクロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロペンチアジド、スピロノラクトン、トリウムテレン、フロロチアジド、ピレタニド、メフルシド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミドなど);

(15) 筋弛緩剤 (例えば、カルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸プリジノール、アフロクアロン、バクロフェン、ダントロレンナトリウムなど);

(16) 脳代謝改善剤 (例えば、ニセルゴリン、塩酸メクロフェノキセート、タルチレリンなど);

(17) マイナートランキライザー (例えば、オキサゾラム、ジアゼパム、クロ

チアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアゼボキシドなど)；

(18) メジャートランクライザー (例えば、スルピリド、塩酸クロカプラミン、ゾテピン、クロルプロマジン、ハロペリドールなど)；

5 (19) β -ブロッカー (例えば、フマル酸ピソプロロール、ピンドロール、塩酸プロブラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタノール、塩酸アセプトロール、塩酸ブフェトロール、塩酸アルブレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスプレノロール、ナドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸ブプラノ
10 ロールなど)；

(20) 抗不整脈剤 (例えば、塩酸プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリ
ン、硫酸キニジン、塩酸アプリンジン、塩酸プロパフェノン、塩酸メキシレチン、
塩酸アジミライドなど)；

(21) 痛風治療剤 (例えば、アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、ス
15 ルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、ブコロームなど)；

(22) 血液凝固阻止剤 (例えば、塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファ
リンカリウム、(2R, 3R) - 3 - アセトキシ - 5 - [2 - (ジメチルアミ
ノ) エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 8 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) -
1, 5 - ベンゾチアゼピン - 4 (5H) - オン・マレイン酸塩など)；

20 (23) 血栓溶解剤 (例えば、メチル (2E, 3Z) - 3 - ベンジリデン - 4 -
(3, 5 - ジメトキシ - α - メチルベンジリデン) - N - (4 - メチルピペラジ
ン - 1 - イル) スクシナメート・塩酸塩など)；

(24) 肝臓疾患用剤 (例えば、(±) r - 5 - ヒドロキシメチル - t - 7 -
(3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ
25 ベンゾ [b] フラン - c - 6 - カルボン酸ラクトンなど)；

(25) 抗てんかん剤 (例えば、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メタル
ピタール、カルバマゼピンなど)；

(26) 抗ヒスタミン剤 (例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ク
レマスチン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタジン、ベシ

ル酸ベポタスチンなど)；

(27) 鎮吐剤 (例えば、塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチンなど)；

(28) 降圧剤 (例えば、塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルドパ、塩酸プラロゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロニジン、ブドララジン、ウラピジル、N-〔6-〔2-〔(5-プロモ-2-ピリミジニル) オキシ〕 エトキシ〕 -5-(4-メチルフェニル)-4-ピリミジニル〕 -4-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンゼンスルホンアミド・ナトリウム塩など)；

(29) 高脂血症用剤 (例えば、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウムなど)；

(30) 交感神経興奮剤 (例えば、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリンなど)；

(31) 経口糖尿病治療剤 (例えば、グリベングラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウムなど)；

(32) 経口抗癌剤 (例えば、マリマスタットなど)；

(33) アルカロイド系麻薬 (例えば、モルヒネ、コデイン、コカインなど)；

(34) ビタミン剤 (例えば、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、葉酸など)；

(35) 頻尿治療剤 (例えば、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジンなど)；

(36) アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例えば、塩酸イミダプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリルなど)。

上述したように機能性粒子の具体例として、薬物を含有する芯粒子の周囲に、含有している薬物の放出の制御、薬物の味のマスキング、遮光、保湿などの目的のために被覆層を設けた被覆粒子、水不溶性物質中に薬物を封入したマイクロスフェアもしくはマトリックス粒子などを挙げることができる。機能性粒子として被覆粒子を用いる場合被覆層に含有させる成分としては、被覆粒子に含まれる薬物の放出を制御し、味をマスキングし、遮光、保湿するなどの機能を果たすもの

であれば任意のものを使用することができるが、具体的には水溶性高分子、水不溶性高分子、腸溶性高分子、胃溶性高分子、疎水性有機化合物などのコーティング剤を使用することができる。

5 水溶性高分子の例としては、(1) メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性セルロースエーテル；(2) ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどの水溶性ポリビニル誘導体；及び(3) ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなどのアルキレンオキシド重合体を挙げることができる。

10 水不溶性高分子の例としては、(1) エチルセルロースなどの水不溶性セルロースエーテル；及び(2) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットRS、レーム・ファーマ製）、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットNE30D、レーム・ファーマ製）などの水不溶性アクリル酸系共重合体を挙げるすることができる。

15 腸溶性高分子の例としては、(1) ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートマレエート、セルロースベンゾエートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、メチルセル
20 ロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロースフタレートなど）などの腸溶性セルロース誘導体；(2) スチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・アクリル酸共重合体、メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（例えば、商品名：オイドラ
25 ギットL100、オイドラギットS、いずれもレーム・ファーマ社製）、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットL100-55、レーム・ファーマ社製）、アクリル酸メチル・メタクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体などの腸溶性アクリル酸系共重合体；(3) 酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸無水物共重合体、スチレ

ン・マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、エチレン・マレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・マレイン酸無水物共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・マレイン酸無水物共重合体などの腸溶性マレイン酸系共重合体；(4) ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレートなどの腸溶性ポリビニル誘導体を挙げることができる。

胃溶性高分子の例としては、(1) ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどの胃溶性ポリビニル誘導体；及び(2) メタアクリル酸メチル・メタクリル酸ブチル・メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットE、レーム・ファーマ製）などの胃溶性アクリル酸系共重合体を挙げることができる。

疎水性有機化合物の例としては、(1) ステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ベヘン酸などの高級脂肪酸；(2) ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなどの高級アルコール；(3) ステアリン酸トリグリセリド、ミリスチン酸トリグリセリド、パルミチン酸トリグリセリド、ラウリン酸トリグリセリドなどの高級脂肪酸のトリグリセリド；及び(4) 硬化ひまし油、硬化ヤシ油、牛脂などの水素添加されていてもよい天然油脂を挙げることができる。

この被覆層には、上記のようなコーティング剤成分のほか、必要に応じて着色剤、隠蔽剤、可塑剤、滑沢剤などの種々の添加剤を更に含有させることができる。このような着色剤としては、食用色素、レーキ色素、カラメル、カロチン、アナット、コチニール、三二酸化鉄などに加えて、レーキ色素とシロップを主体とした不透明着色剤オパラックス（OPALUX）などを挙げることができる。具体的には食用赤色2号、3号、黄色4号、5号、緑色3号、青色1号、2号、紫1号などの食用アルミニウムレーキ、アナット（ベニノキ由来の天然色素）、カルミン（カルミン酸アルミニウム塩）、パールエッセンス（グアニンを主成分とする）などを使用することができる。隠蔽剤としては、二酸化チタン、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウムなどを使用することができ

る。可塑剤としては、ジエチルフタレート、ジブチルフタレート、ブチルフタリ
ルブチルグリコレートなどのフタル酸誘導体のほか、シリコン油、クエン酸トリ
エチル、アセチルクエン酸トリエチル、トリアセチン、プロピレングリコール、
ポリエチレングリコールなどを使用することができる。また滑沢剤としては、ス
5 テアリン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸マグネシウム、微粒子性酸化ケイ
素などを使用することができる。

被覆粒子が有することができる被覆層の具体例としては、腸溶性高分子と疎水
性有機化合物との混合皮膜（特開 2000-103732）、水不溶性高分子と
疎水性有機化合物の混合皮膜（特開 2000-198747）などを挙げるこ
10 ができる。

また上記の被覆層は、1層のみならず、2層以上から構成されていてもよい。
例えば、すべての隣接する層同士が、互いに異なる疎水性有機化合物－水溶性高
分子混合物を含有する多層被覆層（特願 2001-018807）などを挙げる
ことができる。

被覆粒子において被覆される薬物含有芯粒子とは、配合を希望する薬物を単独
15 で、又は通常この分野で用いられる各種製剤添加物と組合わせて含む粒子であり、
平均粒子径が、約 40～245 μm 、特に約 45～195 μm である粒子を好ま
しく用いることができる。

薬物含有芯粒子には、薬物のほか、経口投与用製剤に使用し得る製剤添加剤、
20 例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、香料、着色剤、甘味剤、
溶解補助剤などを含有させることができる。賦形剤としては、乳糖、白糖、マン
ニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、クエ
ン酸カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マ
グネシウムなどを使用することができる。崩壊剤としては、トウモロコシデンプ
ン、馬鈴薯デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デ
25 ンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナト
リウム、架橋ポリビニルピロリドンなどを使用することができる。結合剤として
は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポ

リビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、デキストリン、アルファー化デンプンなどを使用することができる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などを使用することができる。

- 5 また界面活性剤としては、リン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、蔗糖脂肪酸エステルなどを使用することができる。香料としては、オレンジ油、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、テレピン油、ハッカ油、
- 10 ユーカリ油を使用することができる。着色剤としては、食用赤色2号、3号、食用黄色4号、5号、食用緑色3号、食用青色1号、2号、これらのアルミニウムレーキ、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄などを使用することができる。甘味剤としては、サッカリン、アスパルテームなどを使用することができる。そして溶解補助剤としては、シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタン
- 15 などを使用することができる。

薬物含有芯粒子は、上記のような薬物及び必要に応じて各種添加剤を用いて、湿式造粒、乾式造粒、レイヤリング造粒、加熱造粒、含浸造粒、噴霧乾燥造粒などの既知の造粒法により調製することができる。

- 20 薬物含有芯粒子を湿式造粒法で調製するには、以下のような方法で調製することができる。

(1) 薬物及び各種製剤添加剤の混合物（以下、薬物混合物と記載する）に、結合剤溶液を加え、攪拌造粒機、高速攪拌造粒機などを用いて攪拌、造粒する。

(2) 薬物混合物に結合剤溶液を添加し混練した後、押出造粒機を用いて造粒、整粒する。

- 25 (3) 薬物混合物に、流動層造粒機、転動攪拌流動層造粒機などを用い、流動下に結合剤溶液を噴霧して造粒する。

乾式造粒法で調製するには、薬物混合物を、ローラーコンパクター及びロールグラニュレーターなどを用いて造粒する。

レイヤリング造粒法で調製するには、遠心流動型造粒機などを用い、転動させ

た不活性な担体に結合剤溶液を噴霧しつつ薬物混合物を添加し、担体上に薬物混合物を付着させる。不活性な担体としては、結晶乳糖、結晶セルロース、結晶塩化ナトリウムなどの糖類もしくは無機塩の結晶、球形造粒物〔例えば結晶セルロースの球形造粒物（商品名：アビセルSP、旭化成製）、結晶セルロースと乳糖の球形造粒物（商品名：ノンパレルNP-5、同NP-7、フロイント産業製）、精製白糖の球形造粒物（商品名：ノンパレル-103、フロイント産業製）、乳糖と α 化デンプンの球形造粒物など〕などを用いることができる。

加熱造粒法で調製するには、以下のような方法で調製することができる。

(1) ポリエチレングリコール、油脂、ワックスなどの加熱により溶融する物質（加熱溶融物質）を含む薬物混合物を、撹拌造粒機、高速撹拌造粒機などを用い、加熱溶融物質が溶融する温度下で撹拌し、造粒する。

(2) 遠心流動型造粒機などを用い、加熱溶融物質が溶融する温度下で転動させた不活性な担体に、加熱溶融物質を含む薬物混合物を添加して、担体上に薬物混合物を付着させる。

含浸造粒法で調製するには、適当な濃度で薬物を含む溶液と多孔性の担体とを混合し、担体の気孔部中に薬物溶液を充分保持させた後、乾燥させ溶媒を除去させる。多孔性の担体としては、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商品名：ノイシリン、富士化学工業製）、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライト、エーザイ製）などを用いることができる。

噴霧乾燥造粒法で調製するには、スプレードライヤーなどの噴霧乾燥機を用い、薬物の溶液又は懸濁液を高温気流中に噴霧し、乾燥させる。

また、例えば粒子径約45～195 μ mの微粒子を調製するには、高速転動造粒機を用いた湿式造粒（例えば、薬物、溶媒を保持する性質を有する賦形剤に結合剤溶液を添加し、高速転動造粒する特開2000-128774記載の方法）、含浸造粒、噴霧乾燥造粒が好ましい。

機能性粒子の一例である被覆粒子を調製するには、上記のように調製した薬物含有芯粒子に上述したような被覆層を設ける。薬物含有芯粒子に被覆層を設けるには、製剤技術の分野において通常使用されている任意の被覆法を用いることができる。例えば水溶性高分子、水不溶性高分子、腸溶性高分子、胃溶性高分子、

疎水性有機化合物などのコーティング剤、及び必要に応じ着色剤、隠蔽剤、可塑剤、滑沢剤を溶媒に溶解もしくは分散してコーティング液とし、これを通常使用されているコーティング装置を用いて薬物含有芯物質に噴霧し、乾燥することによって、被覆粒子を得ることができる。

- 5 コーティング溶液の溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、2-メトキシエタノール（商品名：メチルセロソルブ、片山化学工業製）、2-エトキシエタノール（商品名：セロソルブ、片山化学工業製）などのアルコール類；ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル、石油ベンジン、リグロイン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭
- 10 化水素類；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド、トリクロロエチレン、1, 1, 1-トリクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸ブチルエステルなどのエステル類；イソプロピルエー
- 15 テル、ジオキサンなどのエーテル類；水などを使用することができる。またコーティング装置としては、流動層コーティング装置、遠心流動層コーティング装置、パンコーティング装置などを使用することができる。

機能性粒子として、マイクロスフェア/マトリックス粒子を用いる場合、既知のマイクロスフェア化もしくはマトリックス化方法により容易に調製可能であるが、そのような方法を非限定的に例示するとすれば、次のような方法があげられ

20 る。

- (1) 遠心流動造粒により、結合剤水溶液をスプレーしながら、薬物、水不溶性物質からなる粉末を不活性な芯粒子の周囲に付着させ、高温で乾燥する方法。
- (2) 薬物及び水不溶性物質を水不溶性物質の融点以上に加熱して熔融し、噴霧冷却する方法。
- 25 (3) 薬物及び水不溶性物質を水不溶性物質の融点以上に加熱して熔融し、高速回転ディスク上に一定速度で滴下する方法(スプレーチリング)

水不溶性物質としては、例えば、炭素数14～22の飽和脂肪酸（例えば、ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ベヘン酸）、炭素数16～22の高級アルコール（例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール）、高級アル

カン混合物（パラフィン）、脂肪酸と水不溶性高級1価アルコール類／2価アルコール類とのエステル（ワックス）等をあげることができる。ワックスとしては、植物性のもの（例えば、硬化綿実油、硬化大豆油、硬化ヒマシ油、カルナバウワックス）、動物性のもの（蜜蝋、鯨蝋、羊毛蝋）の何れも使用することができる。

5 (1)における不活性な芯粒子としては、レイヤリング造粒で使用する不活性な担体と同様のものを使用することができ、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の慣用の水溶性結合剤を使用することができる。

10 高温での乾燥は、水不溶性物質の融点付近に加熱することにより、水不溶性物質が融解してマトリックスが形成される。この方法では、不活性な芯粒子の粒径と薬物、水不溶性物質の付着量を調整することにより、生成するマイクロスフェア／マトリックス粒子の粒径を調節することができる。

15 (2)においては噴霧ノズルの調整により、また、(3)においては高速回転ディスクの回転速度、滴下速度を調整することにより、生成するマイクロスフェア／マトリックス粒子の粒径を調整することができる。

20 また、(1)～(3)のいずれの方法においても、水溶性低分子物質、界面活性剤、崩壊剤等を製造時に添加することにより、生成するマイクロスフェア／マトリックス粒子からの薬物溶出速度を速めることができ、逆に、疎水性物質、水膨潤性物質、水でゲル化する物質を製造時に添加することにより、生成するマイクロスフェア／マトリックス粒子からの薬物溶出速度を遅くすることができる。

実施例

本発明の機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤及びその製法について、以下に実施例により詳細に説明する。

25 実施例 1

(1) ハンマーミル（エッグサンプルミルKII GWH-1、不二パウダル製）により粉碎したアスコルビン酸66重量部、微結晶セルロース（アビセルPH-M25、旭化成製）33重量部を、高速攪拌型造粒機（ニューグラマシンNG-200、セイシン企業製）を用いて攪拌し（700rpm）、攪拌下、ヒドロキ

シプロピルセルロース溶液（エタノール 59.4 重量部と水 39.6 重量部の混液にヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SL、日本曹達製）1 重量部を溶解したもの）400 ml を添加し、25 分間造粒した。得られた造粒物を 45℃ で 3 時間乾燥させた後、篩分けし、粒子径 75 ~ 150 μm の分画をアスコルビン酸含有芯粒子として得た。

ワースター式流動層コーティング装置（GPCG-1、グラット社製）を用い、アスコルビン酸含有芯粒子 80 g に流動下、コーティング液（エチルセルロース（エトセル #10、ダウ・ケミカル社製）20 g、メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（オイドラギット L100、レーム・ファーマ社製）20 g、ステアリン酸 40 g をエタノール 920 g に溶解したもの）を被覆率（被覆層の芯粒子に対する割合）が 30 重量%になるよう噴霧し、被覆微粒子を得た。

（2）0.5 重量%のアピセル RC-591NF（カルボキシメチルセルロースナトリウムでコーティングされた微結晶セルロース、旭化成製）を含有する水 55 g に、アスパルテーム 0.16 g、上記（1）のアスコルビン酸含有被覆微粒子 40 g、マンニトール 33.9 g、エリスリトール 70.9 g を添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液 500 mg を、直径 10 mm の凹型の穴に充填後、凍結乾燥し（条件：予冷却；-40℃、3 時間、乾燥；-20℃、0.1 torr、2 時間及び 20℃、0.1 torr、16 時間）、本発明の口腔内速崩壊性錠を得た。

得られた口腔内速崩壊性錠を健康な成人男子 3 人に投与し、その口腔内崩壊時間を測定したところ、平均 21 秒であり、優れた口腔内速崩壊性を有していた。

実施例 2

実施例 1（2）で得られた被覆微粒子分散液 930 mg を、直径 15 mm の凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例 1（2）と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊性錠を得た。

得られた口腔内速崩壊性錠の硬度をタブレットテスター（モデル 6D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（6 個）、平均 38.2 N であった。

また、第十三改正日本薬局方崩壊試験法に準じて崩壊試験を行い（試験液：水）、崩壊時間を測定したところ（3 個）、平均 24.3 秒であった。

以上より、本発明方法により得られた製剤は、崩壊時間が非常に短いにもかかわらず、高い硬度を有していることがわかる。

実施例 3

0.5重量%のアビセルRC-591NFを含有する水53.4gに、アスパル
5 テーム0.16g、レモンフレーバ1.6g、実施例1(1)で調製したアスコルビン酸含有被覆微粒子40g、マンニトール33.9g、エリスリトール70.9gを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液500mgを、直径10mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥(条件：実施例1(2)と同じ)し、本発明の口腔内速崩壊性錠を得た。

実施例 4

(1) サンプルミル(不二パウダル製)で粉碎した塩酸ジルチアゼム10重量部、マンニトール69重量部、微結晶セルロース(アビセルPH-M25、旭化成製)20重量部を、高速攪拌型造粒機(ニューグラマシンNG-200、セイシン企業製)を用いて攪拌し(700rpm)、攪拌下、ヒドロキシプロピルセル
15 ロース溶液(エタノール59.4重量部と水39.6重量部の混液にヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SL、日本曹達製)1重量部を溶解したもの)400mlを添加し、25分間造粒した。得られた造粒物を45℃で3時間乾燥させた後、篩分けし、粒子径75~150 μ mの分画を薬物含有芯粒子として得た。

20 ワースター式流動層コーティング装置(GPCG-1、グラット社製)を用い、塩酸ジルチアゼム含有芯粒子80gに流動下、コーティング液(エチルセルロース(エトセル#10、ダウ・ケミカル社製)40g、ステアリン酸40gをエタノール920gに溶解したもの)を被覆率(被覆層の芯粒子に対する割合)が25重量%になるよう噴霧し、被覆微粒子を得た。

25 (2) 0.5重量%のアビセルRC-591NFを含有する水27.5gに、アスパルテーム0.08g、上記(1)の塩酸ジルチアゼム含有被覆微粒子20g、マンニトール17g、エリスリトール35.4gを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液500mgを、直径10mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥(条件：実施例1(2)と同じ)し、本発明の口腔内速崩壊性錠

を得た。

実施例 5

1 重量%のアピセルRC-591NFを含有する水27.5gに、アスパル
テーム0.08g、実施例4(1)で調製した塩酸ジルチアゼム含有被覆微粒子
5 20g、マンニトール17g、エリスリトール35.4gを添加し、被覆微粒子
分散液を得た。この被覆微粒子分散液500mgを、直径10mmの凹型の穴に充
填後、凍結乾燥(条件:実施例1(2)と同じ)し、本発明の口腔内速崩壊性錠
を得た。

実施例 6

10 (1) サンプルミル(不二パウダル製)で粉碎した塩酸ジルチアゼム
53.2重量部、マンニトール26.6重量部、微結晶セルロース(アピセルP
H-M25、旭化成製)19.9重量部を、高速攪拌型造粒機(ニューグラマシ
ンNG-350、セイシン企業製)を用いて攪拌し(450rpm)、攪拌下、ヒド
ロキシプロピルセルロース溶液(エタノール68重量部と水30重量部の混液に
15 ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SL、日本曹達製)2重量部を溶解し
たもの)450mlを添加し、30分間造粒した。得られた造粒物を45℃で
16時間乾燥させた後、篩い分けし、粒子径75~150 μ mの分画を薬物含有
芯粒子として得た。

20 ワースター式流動層コーティング装置(GPCG-1、グラット社製)を用い、
塩酸ジルチアゼム含有芯粒子80gに流動下、コーティング液(エチルセルロー
ス(エトセル#10、ダウ・ケミカル社製)40g、ステアリン酸(花王社製)
10gをエタノール950gに溶解させたもの)を被覆率(被覆層の芯粒子に対
する割合)が50重量%になるように噴霧し、被覆微粒子を得た。得られた被覆
粒子を篩い分けし、粒子径75~250 μ mの分画を塩酸ジルチアゼム含有被覆
25 粒子として得た。

(2) 1重量%のアピセルRC-591NFを含有する水40.8gに、アス
パルテーム1.2g、上記(1)の塩酸ジルチアゼム含有被覆微粒子23.4g、
乳糖(450Mesh品、DMV社)54.6gを添加し、被覆微粒子分散液を
得た。この被覆微粒子分散液500mgを、直径12mmの凹型の穴に充填後、凍

結乾燥（条件：実施例１－（２）と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

実施例 7

（１）ワースター式流動層コーティング装置（GPCG-1、グラット社製）を用い、実施例６－（１）で得た塩酸ジルチアゼム含有芯粒子８０ｇに流動下、
コーティング液（エチルセルロース（エトセル＃１０、ダウ・ケミカル社製）
４０ｇ、ステアリン酸（花王社製）４０ｇをエタノール９２０ｇに溶解させたもの）を被覆率（被覆層の芯粒子に対する割合）が５０重量％になるように噴霧し、
被覆微粒子を得た。得られた被覆粒子を篩い分けし、粒子径７５～２５０μｍの
分画を塩酸ジルチアゼム含有被覆粒子として得た。

（２）１重量％のアピセルRC-591NFを含有する水８．５ｇに、アスパル
ルテム０．１３ｇ、レモン香料（小川香料社製）０．１３ｇ、上記（１）の塩
酸ジルチアゼム含有被覆微粒子４．８８ｇ、乳糖（２００Mesh品、DMV
社）１１．３８ｇを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液
５００mgを、直径１２mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例１－
（２）と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル６D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（６個）、平均１０．０Nであった。

また、得られた口腔内速崩壊錠を健康な成人男子３人に投与し、その口腔内崩
壊時間を測定したところ、平均１７秒であり、優れた口腔内速崩壊性を有してい
た。

実施例 8

１重量％のアピセルRC-591NFを含有する水８．５ｇに、アスパルテ
ム０．１３ｇ、レモン香料（小川香料社製）０．１３ｇ、実施例７－（１）で得
た塩酸ジルチアゼム含有被覆微粒子４．８８ｇ、マンニトール３．７９ｇ、エリ
スリトール７．５８ｇを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散
液５００mgを、直径１２mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例１－
（２）と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル６D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（６個）、平均２６．５Nであった。

実施例 9

(1) アセトアミノフェン 175.7 g、ヒドロキシプロピルセルロース 70.3 g をエタノール 1054 g に溶解させ、この溶液およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム（ノイシリン NS 2N、富士化学工業製）200 g を品川混合機を用いて混合攪拌し、含浸造粒した。得られた造粒物を 45℃ で 16 時間乾燥させた後、篩い分けし、粒子径 75～150 μm の分画を薬物含有芯粒子として得た。

ワースター式流動層コーティング装置（GPCG-1、グラット社製）を用い、アセトアミノフェン含有芯粒子 80 g に流動下、エチルセルロース溶液（エトセル #10（ダウ・ケミカル社製）：3 重量部、エタノール：63.05 重量部、水：33.95 重量部）を被覆率（被覆層の芯粒子に対する割合）が 25 重量% になるように噴霧し、被覆微粒子を得た。得られた被覆粒子を篩い分けし、粒子径 75～250 μm の分画をアセトアミノフェン含有被覆粒子として得た。

(2) 1 重量% のアビセル RC-591 NF を含有する水 8.5 g に、アスパルテーム 0.13 g、レモン香料（小川香料社製）0.13 g、上記 (1) のアセトアミノフェン含有被覆微粒子 4.88 g、乳糖（200 Mesh 品、DMV 社）11.38 g を添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液 500 mg を、直径 12 mm の凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例 1-(2) と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル 6D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（6 個）、平均 15.8 N であった。

また、得られた口腔内速崩壊錠を健康な成人男子 3 人に投与し、その口腔内崩壊時間を測定したところ、平均 16 秒であり、優れた口腔内速崩壊性を有していた。

実施例 10

1 重量% のアビセル RC-591 NF を含有する水 8.5 g に、アスパルテーム 0.13 g、レモン香料（小川香料社製）0.13 g、実施例 9-(1) で得たアセトアミノフェン含有被覆微粒子 4.88 g、マンニトール 3.79 g、エリスリトール 7.58 g を添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分

散液 500 mg を、直径 12 mm の凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例 1 - (2) と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル 6 D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（6 個）、平均 16.7 N であった。

5 実施例 1 1

1 重量 % のアピセル RC - 591 NF を含有する水 8.5 g に、アスパルテーム 0.13 g、レモン香料（小川香料社製） 0.13 g、実施例 9 - (1) で得たアセトアミノフェン含有被覆微粒子 3.25 g、乳糖（200 Mesh、DMV 社） 1.3 g を添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液
10 500 mg を、直径 12 mm の凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例 1 - (2) と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル 6 D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（6 個）、平均 15.8 N であった。

また、得られた口腔内速崩壊錠を健康な成人男子 3 人に投与し、その口腔内崩壊時間を測定したところ、平均 11 秒であり、優れた口腔内速崩壊性を有していた。
15

実施例 1 2

1 重量 % のアピセル RC - 591 NF を含有する水 9.75 g に、アスパルテーム 0.13 g、レモン香料（小川香料社製） 0.13 g、実施例 9 - (1) で得たアセトアミノフェン含有被覆微粒子 3.75 g、乳糖（200 Mesh、DMV 社） 11.25 g を添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液 500 mg を、直径 12 mm の凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例 1 - (2) と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。
20

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル 6 D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（6 個）、平均 12.0 N であった。
25

また、得られた口腔内速崩壊錠を健康な成人男子 3 人に投与し、その口腔内崩壊時間を測定したところ、平均 10 秒であり、優れた口腔内速崩壊性を有していた。

実施例 1 3

1 重量%のアピセルRC-591NFを含有する水9.75gに、アスパル
テーム0.13g、レモン香料（小川香料社製）0.13g、実施例9-（1）
で得たアセトアミノフェン含有被覆微粒子4.5g、乳糖（200Mesh、D
MV社）10.5gを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液
5 500mgを、直径12mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例1-
（2）と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル6D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（6個）、平均12.0Nであった。

また、得られた口腔内速崩壊錠を健康な成人男子3人に投与し、その口腔内崩
10 壊時間を測定したところ、平均12秒であり、優れた口腔内速崩壊性を有してい
た。

実施例14

1 重量%のアピセルRC-591NFを含有する水9.75gに、アスパル
テーム0.13g、レモン香料（小川香料社製）0.13g、実施例9-（1）
15 で得たアセトアミノフェン含有被覆微粒子5.25g、乳糖（200Mesh、
DMV社）9.75gを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散
液500mgを、直径12mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例1-
（2）と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル6D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（6個）、平均13.8Nであった。

実施例15

1 重量%のアピセルRC-591NFを含有する水9.75gに、アスパル
テーム0.13g、レモン香料（小川香料社製）0.13g、実施例9-（1）
で得たアセトアミノフェン含有被覆微粒子6g、乳糖（200Mesh、DMV
25 社）9gを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液500mg
を、直径12mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例1-（2）と同
じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル6D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（6個）、平均12.8Nであった。

実施例 16

1 重量%のアビセルRC-591NFを含有する水9.75gに、アスパル
テーム0.13g、レモン香料（小川香料社製）0.13g、実施例9-(1)
で得たアセトアミノフェン含有被覆微粒子6.75g、乳糖（200Mesh、
5 DMV社）8.25gを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散
液500mgを、直径12mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例1-
（2）と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル6D、フロイン
ト産業製）を用いて測定したところ（6個）、平均12.7Nであった。

10 実施例 17

（1）サンプルミル（不二パウダル製）で粉碎したエカベトナトリウム
69.3重量部、部分 α 化デンプン（PCS-PC10、旭化成製）29.7重
量部を、高速攪拌型造粒機（ニューグラマシンNG-200、セイシン企業製）
を用いて攪拌し（600rpm）、攪拌下、ヒドロキシプロピルセルロース溶液（エ
15 タノール49重量部と水49重量部の混液にヒドロキシプロピルセルロース（H
PC-SL、日本曹達製）2重量部を溶解したもの）250mlを添加し、
24分間造粒した。得られた造粒物を45℃で16時間乾燥させた後、篩い分け
し、粒子径75~150 μ mの分画を薬物含有芯粒子として得た。

ワースター式流動層コーティング装置（GPCG-1、グラット社製）を用い、
20 エカベトナトリウム含有芯粒子80gに流動下、コーティング液（エチルセル
ロース（エトセル#10、ダウ・ケミカル社製）40g、ステアリン酸（花王社
製）10gをエタノール950gに溶解させたもの）を被覆率（被覆層の芯粒子
に対する割合）が30重量%になるように噴霧し、被覆微粒子を得た。得られた
被覆粒子を篩い分けし、粒子径75~250 μ mの分画をエカベトナトリウム含
25 有被覆粒子として得た。

（2）1重量%のアビセルRC-591NFを含有する水8.5gに、アスパ
ルテーム0.13g、レモン香料（小川香料社製）0.13g、上記（1）のエ
カベトナトリウム含有被覆微粒子4.88g、乳糖（450Mesh品、DMV
社）11.38gを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液

500 mg を、直径 12 mm の凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例 1 - (2) と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

得られた口腔内速崩壊錠の硬度をタブレットテスター（モデル 6 D、フロイント産業製）を用いて測定したところ（6 個）、平均 17.0 N であった。

5 実施例 18

(1) サンプルミル（不二パウダル製）で粉碎した塩酸ジルチアゼム 40.0 重量部、マンニトール 40.0 重量部、微結晶セルロース（アビスル P H-M 25、旭化成性）20.0 重量部を、高速攪拌型造粒機（ニューグラマシン NG-350、セイシン企業製）を用いて攪拌し（450 rpm）、攪拌下、ヒドロキシプロピルセルロース溶液（エタノール 68 重量部と水 30 重量部の混液にヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SL、日本曹達製）2 重量部を溶解したもの）435 ml を添加し、30 分間造粒した。得られた造粒物を 45℃で 16 時間乾燥させた後、篩い分けし、粒子径 75 ~ 150 μm の分画を薬物含有芯粒子として得た。

15 ワースター式流動層コーティング装置（GPCG-1、グラット社製）を用い、塩酸ジルチアゼム含有芯粒子 80 g に流動下、コーティング液（エチルセルロース（エトセル #10、ダウ・ケミカル社製）40 g、ステアリン酸（花王社製）40 g をエタノール 920 g に溶解させたもの）を被覆率（被覆層の芯粒子に対する割合が 60 重量%になるように噴霧し、被覆微粒子を得た。得られた被覆粒子を篩い分けし、粒子径 75 ~ 250 μm の分画を塩酸ジルチアゼム含有被覆粒子として得た。

20 (2) 2 重量%のアビスル RC-N 81 を含有する水 51.0 g に、アスパルテーム 0.8 g、ストロベリー香料（小川香料社製）0.8 g、上記 (1) の塩酸ジルチアゼム含有被覆微粒子 29.3 g、乳糖（450 Mesh 品、DMV 社）68.3 g を添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液 470 mg を、直径 12 mm の凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例 1 - (2) と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

25 実施例 19

1 重量%のアビスル RC-N 30 を含有する水 51.0 g に、アスパルテーム

0.8 g、ストロベリー香料（小川香料社製）0.8 g、実施例18-(1)で得た塩酸ジルチアゼム含有被覆微粒子29.3 g、乳糖（450 Mesh品、DMV社）68.3 gを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液470 mgを、直径12 mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥（条件：実施例1-(2)と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

実施例20

(1) ワースター式流動層コーティング装置（GPCG-1、グラット社製）を用い、実施例6-(1)で得た塩酸ジルチアゼム含有芯粒子80 gに流動下、コーティング液（エチルセルロース（エトセル#10、ダウ・ケミカル社製）40 g、ステアリン酸（花王社製）40 gをエタノール920 gに溶解させたもの）を被覆率（被覆層の芯粒子に対する割合）が40重量%になるように噴霧し、被覆微粒子を得た。得られた被覆粒子を篩い分けし、粒子径75~250 μm の分画を塩酸ジルチアゼム含有被覆粒子として得た。

(2) 1重量%のアビセルRC-591NFを含有する水102.0 gに、アスパルテーム3.0 g、ストロベリー香料（小川香料社製）3.0 g、上記(1)の塩酸ジルチアゼム含有被覆微粒子58.5 g、乳糖（450 Mesh品、DMV社）136.5 gを添加し、被覆微粒子分散液を得た。この被覆微粒子分散液500 mgを、直径12 mmの凹型の穴に充填装置（モノディスペンサー、型式4NDPLO4G15、兵神装備社製）を用いて充填後、凍結乾燥（条件：実施例1-(2)と同じ）し、本発明の口腔内速崩壊錠を得た。

実験例1

アビセルRC-591NF 1重量部に水99重量部を添加し、マグネティックスターラーで1時間攪拌後、16時間放置することにより、1重量%のアビセルRC-591NFを含有する水分散液を調製し、B型粘度計を用いて25℃での粘度を測定したところ、17 mPa·sであった。次いで該液99重量部に、ニフェジピン粒子（和光純薬製、Lot No. KCR6473、平均粒子径：72 μm 、粒子径36 μm 以下の粒子及び粒子径147 μm 以上の粒子をそれぞれ10%ずつ含む）1重量部を添加し、2分間攪拌して分散させた後ネスラー管（内径22 mm）に50 ml 注ぎ、静置した。静置開始から0及び5時間後、分散

液の上下中央部から正確に1ml サンプリングし、ニフェジピン粒子濃度を測定した。サンプルのニフェジピン粒子濃度は、(a) サンプルにアセトンを添加してニフェジピンを溶解し、(b) ろ過によってアビセルRC-591NFを除去し、(c) ろ液を第十三改正日本薬局方崩壊試験第二液で希釈し、(d) 吸光度測定（測定波長：350nm）により希釈サンプルのニフェジピン濃度を測定し、算出した。理論ニフェジピン粒子濃度（ニフェジピン粒子量／分散液量）を100とした場合の各静置時間後における分散液上下中央部のニフェジピン粒子濃度の割合（%）を表1に示した。

なお、ニフェジピン粒子を水に添加して、上記と同様に分散させた場合は、5時間以内に水とニフェジピン粒子とが完全に分離した。

表1

静置時間 (hr)	理論微粒子濃度を100とした場合の各静置時間後における分散液中央部のニフェジピン粒子濃度の割合 (%)
0	100
5	94.7

表1から明らかなように、5時間静置後の値、すなわち分散維持率は94.7%であり、分散剤としてアビセルRC-591NF（カルボキシメチルセルロースでコーティングされた微結晶セルロース）を用いてニフェジピン粒子を水に分散させると、長時間にわたって良好な分散状態が維持されることが判明した。このことより、本発明の方法においては、分散剤としてカルボキシメチルセルロースナトリウムでコーティングされた微結晶セルロース（アビセルRC-591NF）を好ましく使用し得ることが示された。

実験例2

実施例4（1）で得られた被覆微粒子、実施例4（2）で得られた口腔内速崩壊性錠について、第十三改正日本薬局方に準じて溶出試験（試験液：崩壊試験第二液）を行い、塩酸ジルチアゼムの溶出特性を調べた。結果を図1に示す。

図1から明らかなように、被覆微粒子と口腔内速崩壊性錠の塩酸ジルチアゼム溶出特性はほぼ一致している。このことから、本発明の製法であれば、被覆粒子などの機能性粒子の機能を損ねることなく、口腔内速崩壊性製剤とすることが可

能であることがわかった。

実験例 3

実施例 6 (1) で得られた被覆微粒子、実施例 6 (2) で得られた口腔内速崩壊錠について、第十三改正日本薬局方に準じて溶出試験（試験液：崩壊試験第一液）を行い、塩酸ジルチアゼムの溶出特性を調べた。結果を図 2 に示す。

図 2 から明らかなように、被覆微粒子と口腔内速崩壊錠の塩酸ジルチアゼム溶出特性はほぼ一致している。このことから、本発明の製法であれば、被覆粒子などの機能性粒子の機能を損ねることなく、口腔内速崩壊性製剤とすることが可能であることがわかった。

実験例 4

実施例 6 (2) で得られた口腔内速崩壊錠について、保存安定性を評価した。結果を図 3 に示す。（溶出試験法：実験例 3 と同じ）

図 3 から明らかなように、本発明の製法により保存安定性の高い口腔内速崩壊性製剤が得られることがわかった。

実験例 5

実施例 7 (1) で得られた被覆微粒子、実施例 7 (2) 及び実施例 8 で得られた口腔内速崩壊錠について、第十三改正日本薬局方に準じて溶出試験（試験液：崩壊試験第二液）を行い、塩酸ジルチアゼムの溶出特性を調べた。結果を図 4 に示す。

図 4 から明らかなように、被覆微粒子と口腔内速崩壊錠の塩酸ジルチアゼム溶出特性はほぼ一致している。このことから、本発明の製法であれば、被覆粒子などの機能性粒子の機能を損ねることなく、口腔内速崩壊性製剤とすることが可能であることがわかった。

実験例 6

実施例 9 (1) で得られた被覆微粒子、実施例 9 (2) 及び実施例 10 で得られた口腔内速崩壊錠について、第十三改正日本薬局方に準じて溶出試験（試験液：崩壊試験第二液）を行い、アセトアミノフェンの溶出特性を調べた。結果を図 5 に示す。

図 5 から明らかなように、被覆微粒子と口腔内速崩壊錠のアセトアミノフェン

溶出特性はほぼ一致している。このことから、本発明の製法であれば、被覆粒子などの機能性粒子の機能を損ねることなく、口腔内速崩壊性製剤とすることが可能であることがわかった。

実験例 7

5 実施例 17 (1) で得られた被覆微粒子、実施例 17 (2) で得られた口腔内速崩壊錠について、第十三改正日本薬局方に準じて溶出試験（試験液：崩壊試験第二液）を行い、エカベトナトリウムの溶出特性を調べた。結果を図 6 に示す。

10 図 6 から明らかなように、被覆微粒子と口腔内速崩壊錠のエカベトナトリウム溶出特性はほぼ一致している。このことから、本発明の製法であれば、被覆粒子などの機能性粒子の機能を損ねることなく、口腔内速崩壊性製剤とすることが可能であることがわかった。

実験例 8

15 実施例 18 (1) で得られた被覆微粒子、実施例 18 (2) で得られた口腔内速崩壊錠について、第十三改正日本薬局方に準じて溶出試験（試験液：崩壊試験第二液）を行い、塩酸ジルチアゼムの溶出特性を調べた。結果を図 7 に示す。

図 7 から明らかなように、被覆微粒子と口腔内速崩壊錠の塩酸ジルチアゼム溶出特性はほぼ一致している。このことから、本発明の製法であれば、被覆粒子などの機能性粒子の機能を損ねることなく、口腔内速崩壊性製剤とすることが可能であることがわかった。

実験例 9

20 実施例 18 (1) で得られた被覆微粒子、実施例 19 (2) で得られた口腔内速崩壊錠について、第十三改正日本薬局方に準じて溶出試験（試験液：崩壊試験第二液）を行い、塩酸ジルチアゼムの溶出特性を調べた。結果を図 8 に示す。

25 図 8 から明らかなように、被覆微粒子と口腔内速崩壊錠の塩酸ジルチアゼム溶出特性はほぼ一致している。このことから、本発明の製法であれば、被覆粒子などの機能性粒子の機能を損ねることなく、口腔内速崩壊性製剤とすることが可能であることがわかった。

実験例 10

実施例 20 (2) で得られた口腔内速崩壊錠について、充填初期（充填開始

100錠まで)、充填中期(充填開始後200～400錠)、充填後期(充填機内で3hr間放置後に充填したもの)でサンプルを得た。それぞれのサンプルについて錠剤重量均一性(n=20)および含量均一性(n=10)を調べた。結果を表2に示す。

表2 重量均一性および含量均一性

測定項目		サンプル時期		
		充填初期 (～100錠まで)	充填中期 (200～400錠)	充填後期 (3hr 放置後に充填)
重量均一性 (n=20)	平均(mg/錠)	335.1	334.1	334.1
	σ n-1	1.6	1.2	0.9
	C.V 値(%)	0.5	0.4	0.3
含量均一性 (n=10)	平均(mg/錠)	37.1	37.6	38.4
	σ n-1	0.5	0.3	0.9
	C.V 値(%)	1.3	0.7	2.4

表2から明らかなように、いずれの充填時期においても相分離などによる重量および含量の偏析は認められない。このことから、本発明の製法であれば、充填液が優れた分散性を持ち、被覆粒子などの機能性粒子を充填液中に均一に分散することができ、均一な充填が可能であることがわかった。

参考例1

0.5重量%のアピセルRC-591NF含有水33.4重量部に、アスパルテーム0.2重量部、マンニトール33.4重量部、エリスリトール33重量部を添加し、懸濁液を得た。この懸濁液500mgを、直径10mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥し、口腔内速崩壊性錠を得た。

参考例2

0.5重量%のアピセルRC-591NF含有水33.4重量部に、アスパルテーム0.2重量部、マンニトール33.4重量部、乳糖33重量部を添加し、懸濁液を得た。この懸濁液500mgを、直径10mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥し、口腔内速崩壊性錠を得た。

参考例3

0.5重量%のアピセルRC-591NF含有水33.4重量部に、アスパルテーム0.2重量部、乳糖33.4重量部、エリスリトール33重量部を添加し、懸濁液を得た。この懸濁液500mgを、直径10mmの凹型の穴に充填後、凍結

乾燥し、口腔内速崩壊性錠を得た。

参考例 4

0.5重量%のアピセルRC-591NF含有水33.4重量部に、アスパル
テーム0.2重量部、乳糖66.4重量部を添加し、懸濁液を得た。この懸濁液
5 500mgを、直径10mmの凹型の穴に充填後、凍結乾燥し、口腔内速崩壊性錠
を得た。

参考例 5

0.5重量%のアピセルRC-591NF含有水33.4重量部に、アスパル
テーム0.2重量部、マンニトール33.4重量部、マルトース33重量部を添
10 加し、懸濁液を得た。この懸濁液500mgを、直径10mmの凹型の穴に充填後、
凍結乾燥し、口腔内速崩壊性錠を得た。

産業上の利用の可能性

本発明の方法により製造された機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤は、圧縮成
15 形により機能性粒子の損傷を受けることがなく、製剤間での機能性粒子の含有量
のばらつきがなく、服用感もよく、雑菌が繁殖しにくく、乾燥工程も容易である
という特徴を有する。

請 求 の 範 囲

1. (a) 1重量%で水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が75%以上かつ粘度が100 mPa・s 以下である分散剤、(b) 水溶性糖類及び
5 (c) 機能性粒子を含有する水分散液を鋳型に充填し、水を除去することを特徴とする、機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤の製法。

2. 分散剤が、水不溶性物質の微粒子と水溶性物質とからなる複合体である、請求の範囲第1項記載の製法。

3. 分散剤が、水不溶性物質の微粒子と水溶性物質を含む水分散液を乾燥処理することにより得られる複合体である、請求の範囲第2項記載の製法。
10

4. 水不溶性物質が繊維性物質である、請求の範囲第2項又は第3項記載の製法。

5. 水不溶性物質の微粒子が、微結晶セルロースである、請求の範囲第4項記載の製法。

6. 水不溶性物質の微粒子の平均粒子径が、30 μ m 以下である、請求の範囲第2項～第5項のいずれか1項記載の製法。
15

7. 水溶性物質が、ローカストビーンガム、グアーガム、タマリンドガム、クインシードガム、カラヤガム、アラビアガム、トラガントガム、ガッティーガム、アラビノガラクトン、寒天、カラギーナン、アルギン酸及びその塩、ファースレラン、ペクチン、マルメロ、キサンタンガム、カードラン、ブルラン、デキストラン、ジェランガム、ゼラチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリ
20 アクリル酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、澱粉加水分解物、デキストリン類、ブドウ糖、フルクトース、キシロース、ソルボース、蔗糖、乳糖、マルトース、異性化糖、カップリングシュガー、パラチノース、ネオシュガー、還元澱粉糖化飴、ラクツロース、ポリデキ
25 ストロース、フラクトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、キシリトール、マンニトール、マルチトール及びソルビトールから選ばれる1種又は2種以上である、請求の範囲第2項～第6項のいずれか1項記載の製法。

8. 分散剤が、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラヤガム-デキストリン混合物及びキサンタンガム-デキストリン混合物から選ばれる1種又は2種

以上でコーティングされた微結晶セルロースである、請求の範囲第1項記載の製法。

9. 分散剤が、カルボキシメチルセルロースナトリウムでコーティングされた微結晶セルロースである、請求の範囲第8項記載の製法。

5 10. 水溶性糖類が、グルコース、フルクトース、ショ糖、乳糖、マルトース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、トレハロース及びエリスリトールから選ばれる1種または2種以上である、請求の範囲第1項～第9項のいずれか1項記載の製法。

10 11. 水溶性糖類が、乳糖、マルトース、マンニトール、及びエリスリトールから選ばれる1種または2種以上である、請求の範囲第10項記載の製法。

12. 機能性粒子の平均粒子径が、 $50 \sim 200 \mu\text{m}$ 、粒子径 $250 \mu\text{m}$ 以上の機能性粒子の割合が機能性粒子全量の10%以下である、請求の範囲第1項～第11項のいずれか1項記載の製法。

15 13. 機能性粒子が、被覆粒子である、請求の範囲第1項～第12項のいずれか1項記載の製法。

14. 水分散液における分散剤の含量が、0.05～2.0重量%である、請求の範囲第1項記載の製法。

20 15. 水分散液における水溶性糖類の配合量が、分散剤1重量部に対して30～1000重量部であり、機能性粒子の配合量が、分散剤1重量部に対して1～500重量部である、請求の範囲第14項記載の製法。

16. 水分散液において、水溶性糖類が水に完全には溶解していない、請求の範囲第14項又は第15項記載の製法。

17. 機能性粒子を含有する水分散液から凍結乾燥により水を除去する、請求の範囲第1項～第16項のいずれか1項記載の製法。

25 18. (a) 1重量%で水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が75%以上かつ粘度が $100 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下である分散剤、(b) 水溶性糖類及び(c) 機能性粒子を含有する機能性粒子口腔内速崩壊性製剤。

19. (a) 1重量%で水に均一に含有させた場合、25℃における分散維持率が75%以上かつ粘度が $100 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下である分散剤、(b) 水溶性糖類及び

(c) 機能性粒子を含有する水分散液を鋳型に充填し、水を除去することによって得られる、機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤。

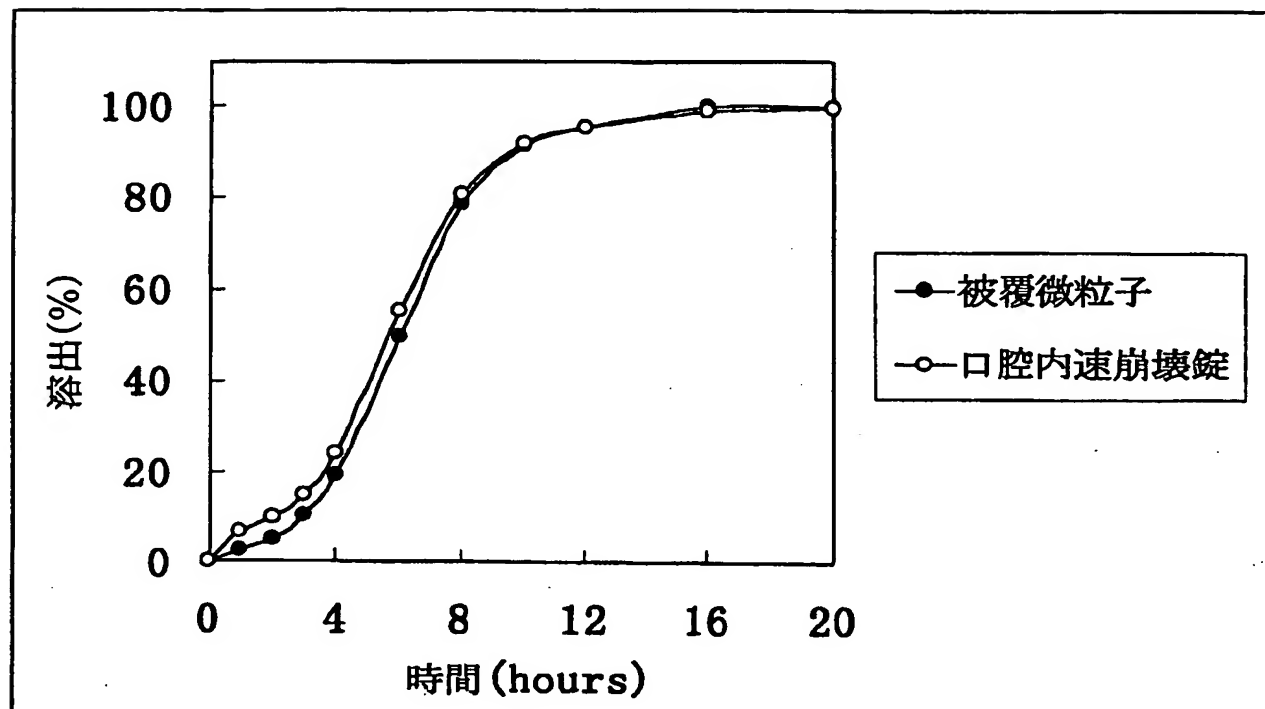
20. 製剤中における分散剤の含量が、0.07～4重量%である、請求の範囲第18項又は第19項記載の機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤。

5 21. 製剤中における水溶性糖類の配合量が、分散剤1重量部に対して30～1000重量部であり、機能性粒子の配合量が、分散剤1重量部に対して1～500重量部である、請求の範囲第18項～第20項のいずれか1項記載の機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤。

10 22. 硬度が10N以上、口腔内崩壊時間が60秒以下である、請求の範囲第18項～第21項のいずれか1項記載の機能性粒子含有口腔内速崩壊性製剤。

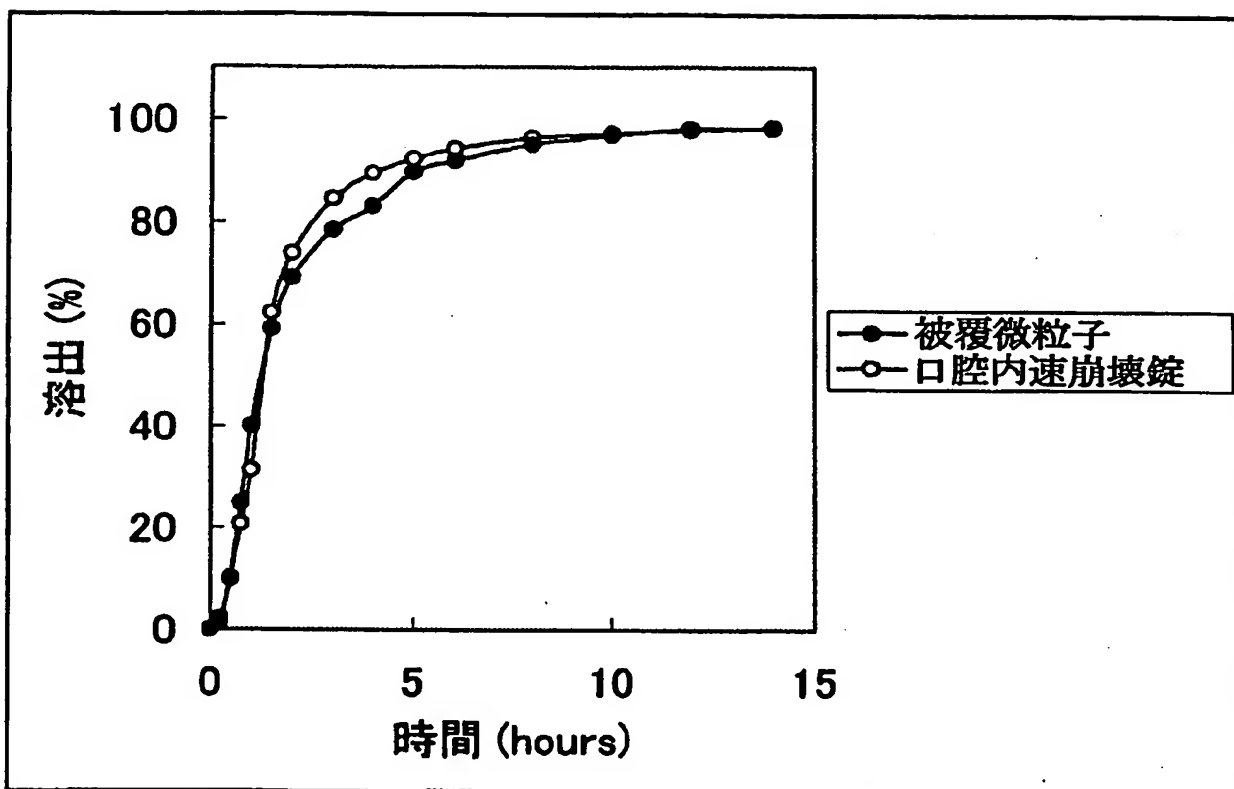
1/8

図 1



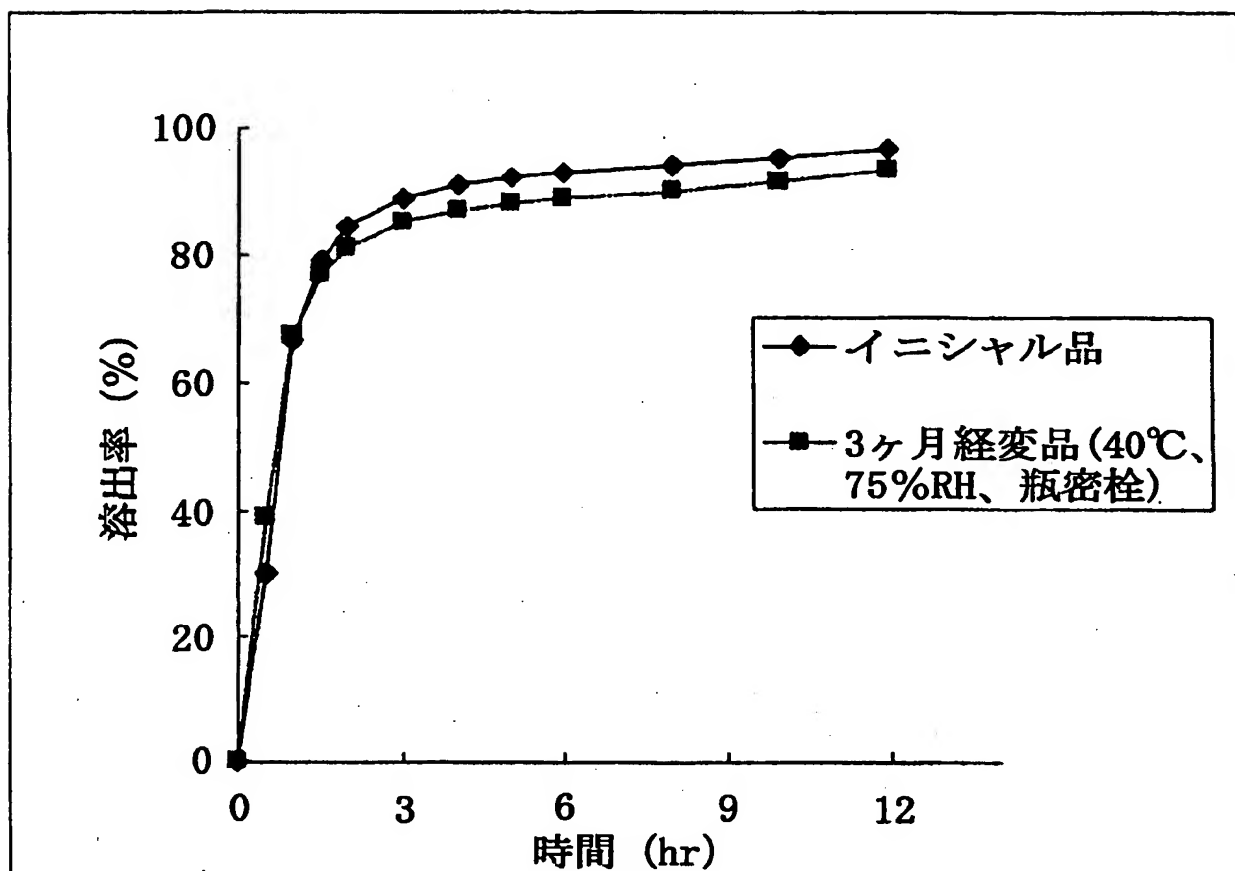
2/8

図 2



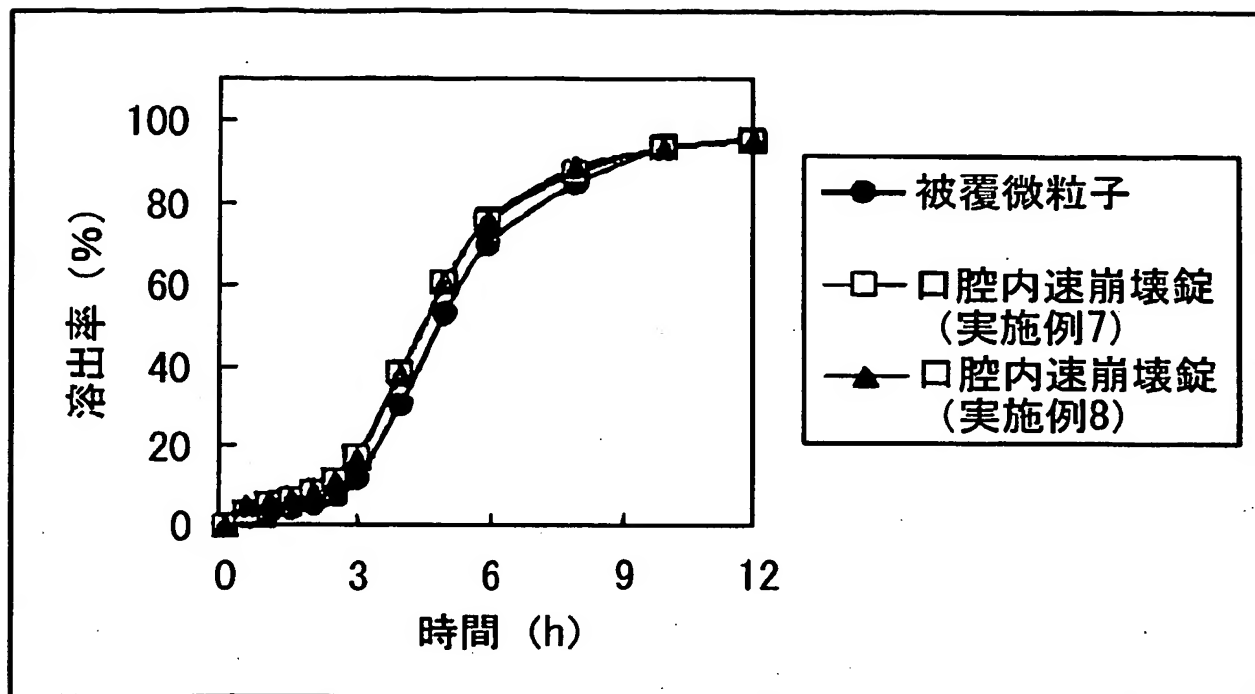
3/8

図 3



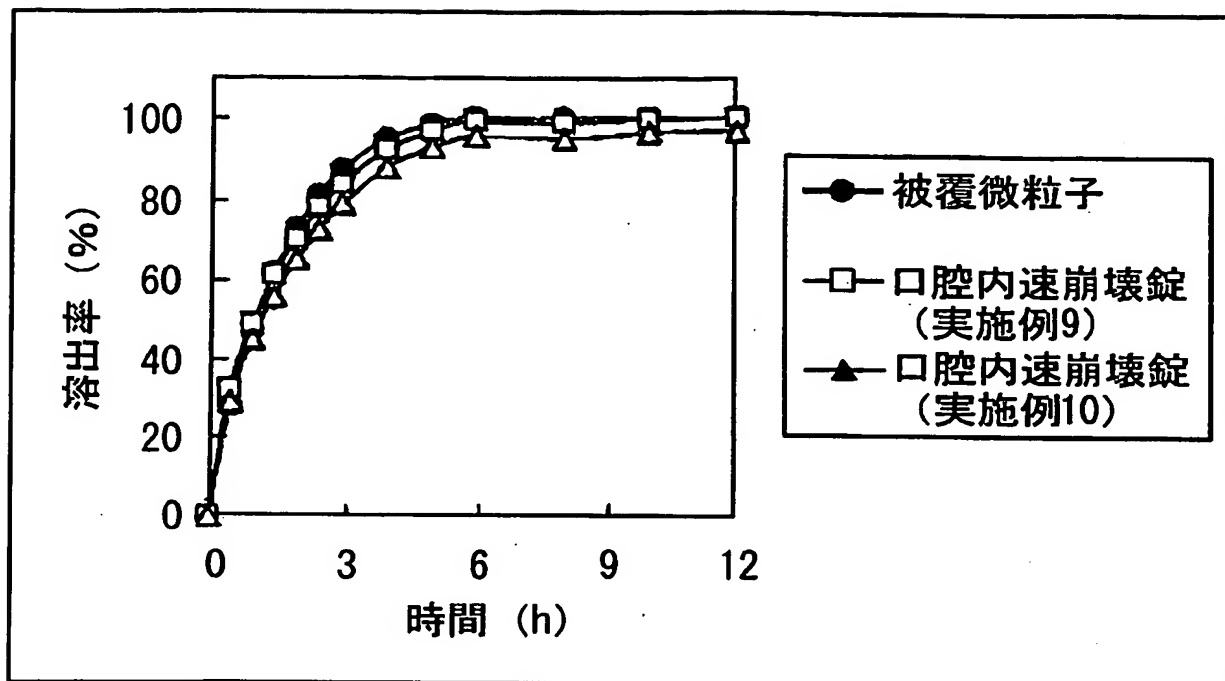
4/8

図 4



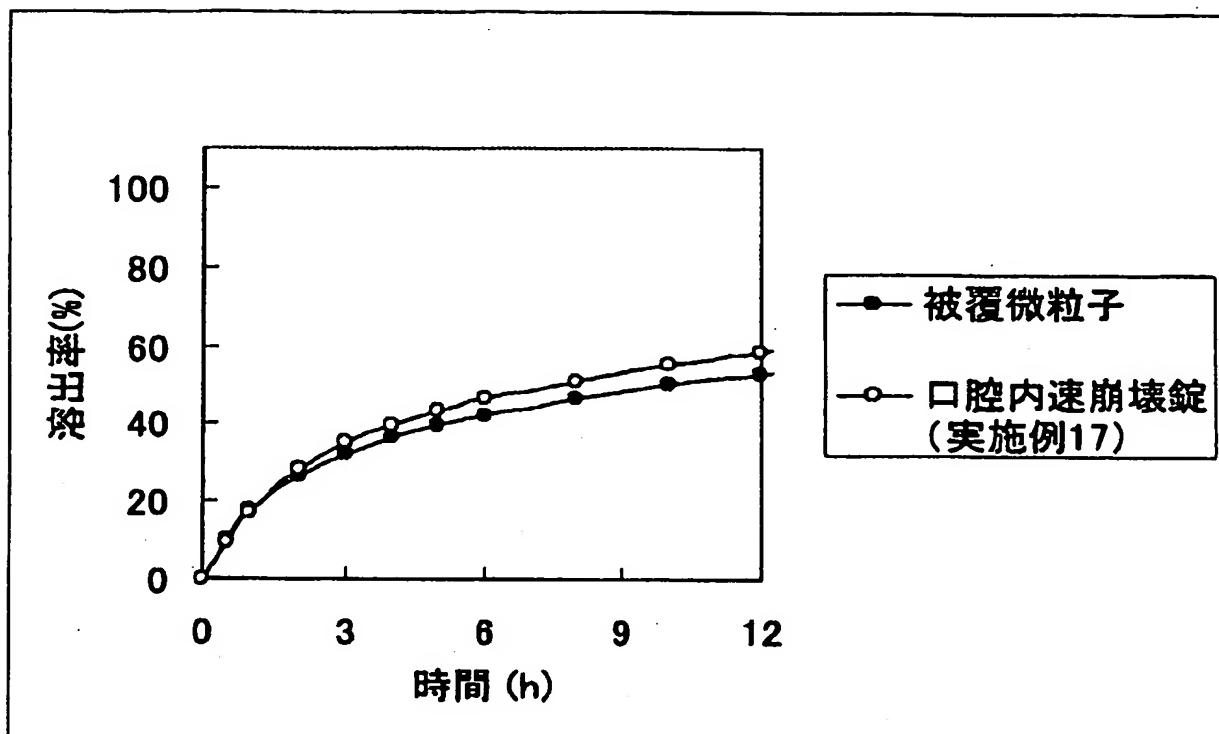
5/8

図 5



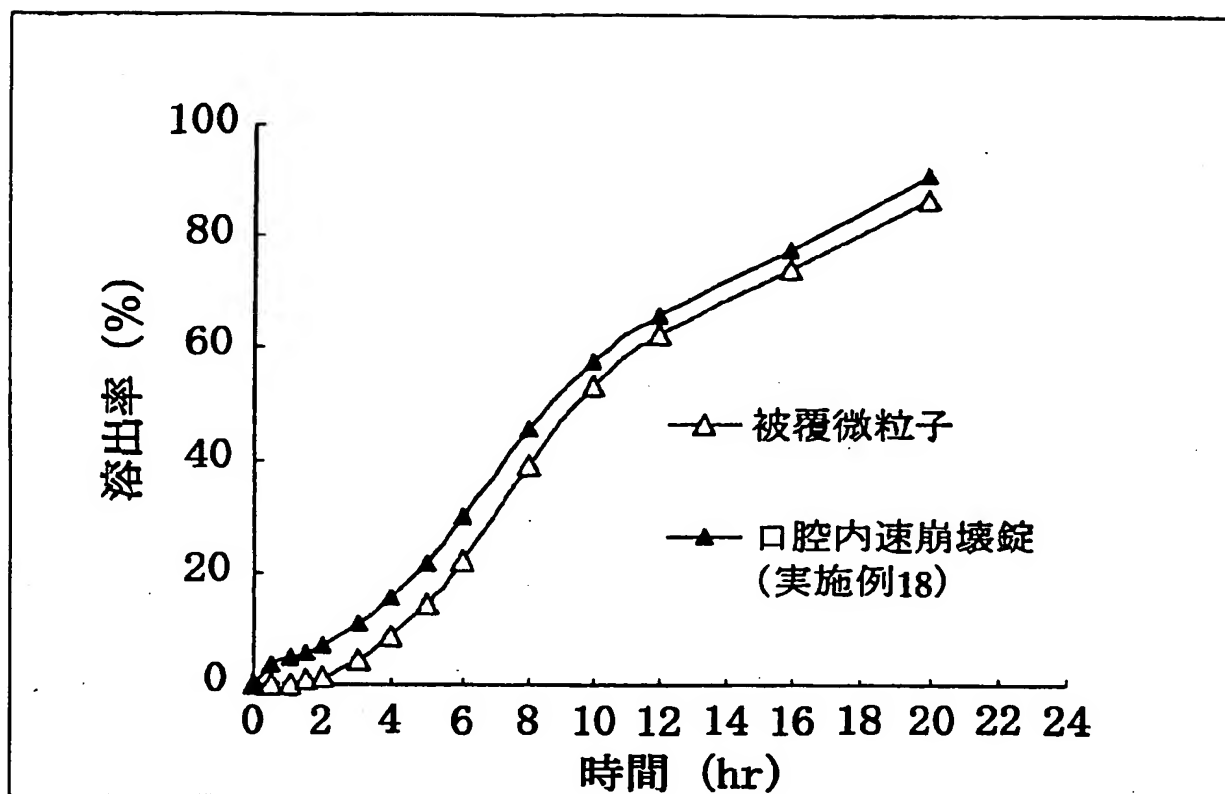
6/8

図 6



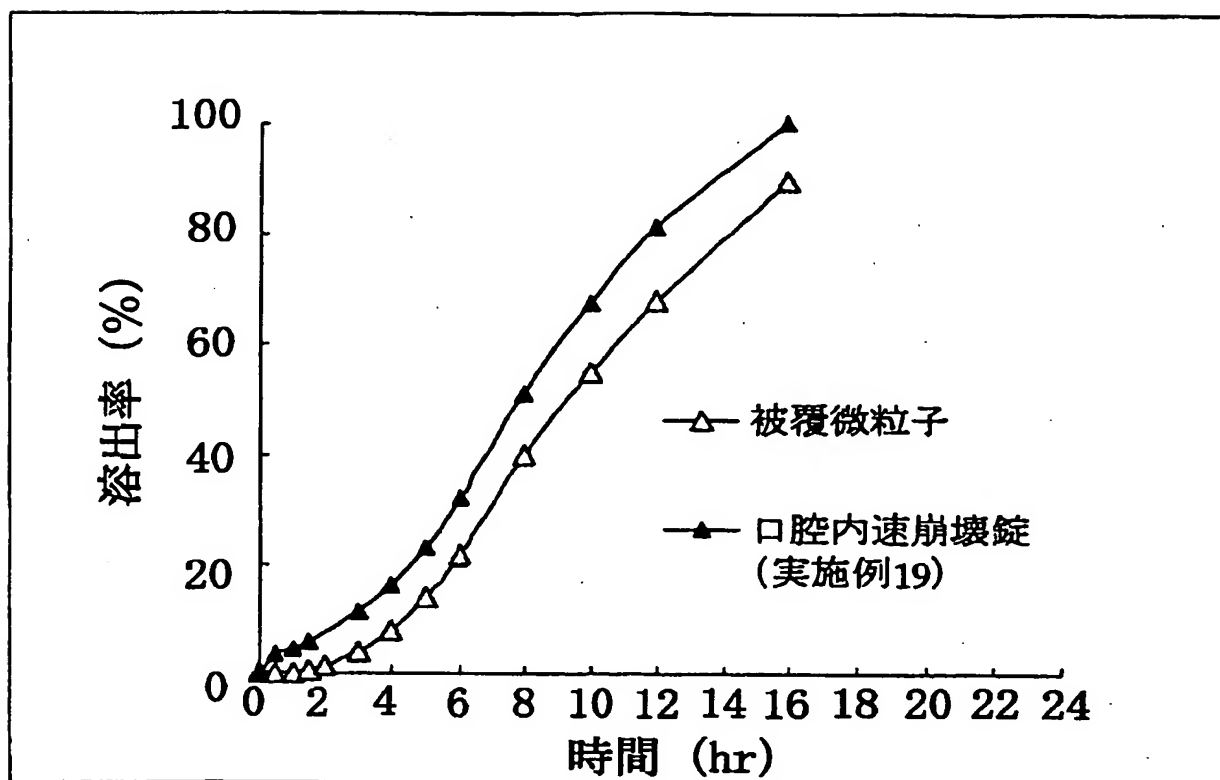
7/8

図 7



8/8

図 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/20, 47/26, 47/30, 47/32, 47/36, 47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/20, 47/26, 47/30, 47/32, 47/36, 47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1022021 A1 (SSP Co., Ltd.), 26 July, 2000 (26.07.00), Full text & WO 99/18936 A1 & JP 11-116466 A	1-22
Y	JP 2001-131091 A (Asahi Kasei Corp.), 15 May, 2001 (15.05.01), Full text (Family: none)	1-22
Y	JP 2001-39861 A (Eisai Co., Ltd.), 13 February, 2001 (13.02.01), Full text (Family: none)	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
02 September, 2002 (02.09.02)Date of mailing of the international search report
17 September, 2002 (17.09.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

International application No.

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K9/20, 47/26, 47/30, 47/32, 47/36, 47/38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K9/20, 47/26, 47/30, 47/32, 47/36, 47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2002

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 1022021 A1 (SSP Co., Ltd.) 2000. 07. 26 全文 & WO 99/18936 A1 & JP 11-116466 A	1-22
Y	JP 2001-131091 A (旭化成株式会社) 2001. 05. 15 全文 (ファミリーなし)	1-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 09. 02

国際調査報告の発送日

17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6612

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-39861 A (エーザイ株式会社) 2001. 02. 13 全文 (ファミリーなし)	1-22
Y	WO 00/78292 A1 (武田薬品工業株式会社) 2000. 12. 28 全文 & JP 2001-58944 A & EP 1203580 A1	1-22
Y	JP 11-130659 A (帝人株式会社) 1999. 05. 18 全文 (ファミリーなし)	1-22
Y	JP 8-231402 A (三菱化学株式会社) 1996. 09. 10 全文 (ファミリーなし)	1-22